

En strategi til at optimere brugen af antigenests

Andreasen, Viggo; Pedersen, Rasmus Kristoffer; Ørskov, Søren; Simonsen, Lone

Publication date:
2021

Document Version
Andet version

Citation for published version (APA):
Andreasen, V., Pedersen, R. K., Ørskov, S., & Simonsen, L. (2021). *En strategi til at optimere brugen af antigenests*. (1 udg.) Roskilde Universitet.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact rucforsk@ruc.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

En strategi til at optimere brugen af antigen tests

Viggo Andreasen, Rasmus Kristoffer Pedersen, Søren Ørskov, Lone Simonsen
PandemiX Center, Roskilde Universitet, 29 marts 2021

Resume

De mindre sensitive antigen tests blev indført som en del af den danske teststrategi i december 2020 fordi antigen testen er et effektivt epidemiologisk værktøj til at nedbringe COVID-19-smitten i samfundet og fordi antigen tests giver mulighed for massetestning med omgående svar. Disse faktorer er vigtigere end høj sensitivitet, når det gælder om at identificere smittede i en befolkning ([Larremore, Mina](#)). Vi har tidligere [gjort rede for dette](#) og foreslået brug af antigen tests opfulgt med konfirmatorisk PCR-test hos personer med et positivt antigen testsvar i situationer med lav prævalens (fx screening) og konfirmatorisk PCR ved negative testsvar i situationer med høj prævalens (fx symptomatiske personer og nære kontakter til smittede). Førstnævnte praksis anbefales desuden af [sundhedsstyrelsen](#).

I foråret 2021 er hyppige antigen tests blevet en vigtig del af strategien for en genåbning af Danmark. Metoden bruges i Danmark i vidt omfang på skoler og arbejdspladser. Disse tests er under betydelig kritik, fordi man finder en høj andel falske positive i forhold til opfølgning med PCR. [SSI beskriver](#), at 45% af de positive testsvar er falske positive. Dette er naturligvis problematisk for smitteopsporingen, som helst skal begynde omgående, hvilket betyder, at en del af de iværksatte smitteopsporinger skal lukkes ned igen, hvis et negativt PCR-testsvar foreligger 24 timer senere.

Da genåbningen af det danske samfund er helt afhængig af brugen af antigen tests (grundet manglende PCR-kapacitet og lange svartider), er det vigtigt at finde en måde at håndtere falsk positive svar på - især i forbindelse med smitteopsporing. Vi analyserer problematikken med falsk positive svar og foreslår en simpel og billig strategi til at omgå problemet på:

- Vi demonstrerer, hvorfor falsk-positiv problemet er forventeligt ved et lav prævalens, selv om antigen testene faktisk har en meget høj specificitet (>99,8%).
- Vi anbefaler, at en positiv screening med antigen test omgående opfølges med en anden type antigen test. Smitteopsporing påbegyndes straks blandt dem, hvor begge antigen test er positive, mens de som får et negativt svar på den opfølgende antigen test blot må forblive i isolation indtil svaret fra en opfølgende PCR test foreligger.
- Vi præsenterer et interaktivt flowchart, hvor man kan se effekten af COVID-19-prævalens, af opfølgende antigen tests, samt af sensitivitet og specificitet af antigen tests.
- En opfølgende antigen test vil medføre at mindst halvdelen af de sandt positive patienter i den første antigen test omgående identificeres som smittede, således at smitteopsporing kan begynde uden at afvente PCR-svar.
- Rent praktisk skal første antigen test (massetesten) være acceptabel (fx kort næsepind) og så sensitiv som muligt. Anden test skal også være sensitiv, men prøven må gerne være mere ubehagelig (fx lang næsepind), da der er tale om langt færre tests.
- Omkostningerne ved vores forslag er minimale, og strategien vil blot kræve, at hvert testcenter har et mindre parti af antigen tests af et andet fabrikat på lager. Desuden kan proceduren iværksættes med kort varsel.

- Denne dobbelt-antigentest-strategi kan iværksættes med det samme uden at afvente head-to-head kliniske studier af de forskellige antigen-tests på markedet.

Hvorfor er en falsk-positiv rate på 50% forventelig?

Problemet med de falsk positive resultater er ikke, at antigenests er særligt uspecifikke. Problemet er, at de anvendes i en testpopulation med meget lav prævalens. De giver højst 2 falsk positive ved test af 1000 personer (svarende til en specificitet på >99,8%). De falsk positive bliver imidlertid en stor andel af de positive svar, hvis der ligeledes kun er nogle få reelt smittede ud af 1000 testede (lav prævalens) - som vi ser det for tiden.

De opfølgende PCR-tests viser at falsk positive test svar udgør ca. 45% af de samlede positive svar fra antigenests. Dette er *helt forventeligt* selv for en test med meget høj specificitet, når der testes i en gruppe med meget lav prævalens. Der er tale om et fænomen, som er velkendt fra andre screeningstests.

I et [klinisk studie](#) hvor "STANDARD Q COVID-19 Ag test (SD BIOSENSOR)" blev testet head-to-head mod PCR, beregnede forfatterne en specificitet på 99,5% (95%CI, 99,3%-99,7%). Man kan dog beregne en nedre grænse for real-life specificiteten af den samlede mængde anvendte antigenests med meget stor statistisk sikkerhed fra observerede data i forbindelse med brugen i Danmark. Ud fra [SSIs overvågningsdata](#) tilgået i overvågningsfilen fra 26/03 får vi for den seneste uge fra 17. til 24. marts en positivprocent på 0,18% i de antigenests som blev udført (1503 positive ud af 834.047 Ag-tests). Dette svarer til en nedre grænse for specificiteten på 99,8%. Vi bruger alligevel begge estimater i tabel 1 og 2 nedenfor; den præcise værdi af specificiteten er ikke afgørende for forslaget nytteværdi.

Tager vi udgangspunkt i, at antigenests bruges hos asymptomatiske, hvor sensitiviteten er ~50%, får vi følgende positivprocenter og andele af falske positive afhængigt af prævalensen i testpopulationen.

Tabel 1. Effekt af prævalens på den andel af positive svar i første antigenest som er falsk positive samt andelen der tester positiv i første test. Sensitiviteten er sat til 50% som i asymptomatiske patienter i [det kliniske studie](#) fra Danmark.

Prævalens	% som tester positive Specificitet: 99,8%	% af positive svar som er falsk positive Specificitet: 99,8%	% som tester positiv Specificitet: 99,5%	% af positive svar som er falsk positive Specificitet: 99,5%
0,10%	0,25%	80%	0,55%	91%
0,20%	0,3%	67%	0,6%	83%
0,50%	0,45%	44%	0,75%	67%
1,00%	0,7%	28%	1,0%	50%

Disse regneeksempler viser, at prævalensen er helt afgørende for den forventede andel af testresultater, som er falsk positive. For eksempel ville man forvente en højere andel falsk positive i en dansk region med lav prævalens end i en region med høj prævalens.

Vi ser også, at en specificitet på 99,5% er alt for lav til at forklare såvel den observerede andel falske positiver (ca. 45%) samt den lave andel positive svar (ca. 0,2%). Selv om man satte sensitiviteten til 100% (med en specificitet på 99,5%), ville andelen af falske positiver være på 71% ved en prævalens på 0,2%, og andelen af positive svar ville være 0,7% - betydeligt over det observerede i hele overvågningsperioden siden 1. februar.

Vi har illustreret vigtige pointer her, men vi vil gerne understrege, at disse pointer ikke er afgørende for nytteværdien af nedenstående strategi.

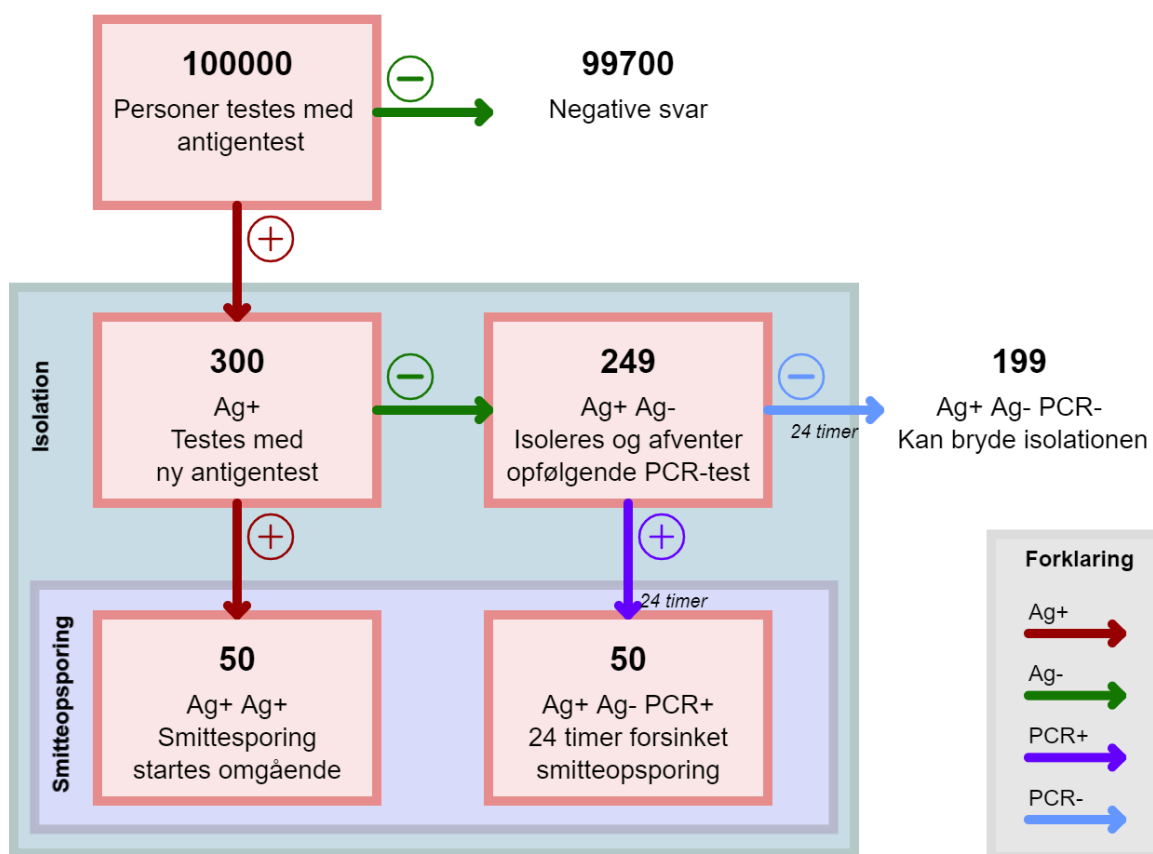
Beregninger af effekten af en dobbelt-antigentest strategi

De mange falske positive udgør en klar kommunikativ og praktisk problemstilling. Hvordan informeres der om, at man *måske* er smittet? Kan man tillade sig at opspore kontakter til en person, som kun måske er smittet? Hvis smitteopsporingen starter med det samme, og man derefter skal afbryde ca. halvdelen af opsporingsforløbene kan dette måske undergrave tilliden til opsporingen på sigt. Ligeledes vil et sådant system sætte mange mennesker i unødigt isolation. Vi foreslår derfor et effektivt, hurtigt og simpelt alternativ til den nuværende model for smitteopsporing ved positive antigenests:

- Ved en positiv antigenest udføres med det samme en antigenest mere. Denne skal så vidt muligt være uafhængig fra den første, f.eks. af et andet fabrikat.
- Er den anden antigenest positiv, påbegyndes smitteopsporingen med det samme. Det er en mulighed, at der her opfølges med en PCR for at indsamle sekvensdata.
- Hvis den anden antigenest er negativ, foretages en opfølgende PCR-test, og personen isoleres indtil svaret er tilgængeligt.
- Er den opfølgende PCR-test positiv, påbegyndes smittesporing. Den lange svartid på PCR-tests betyder, at smittesporing i dette tilfælde vil være op til 24 timer forsinket.

Laves en konfirmatorisk antigenest (fra en anden producent) på alle positive med første antigenest, bliver de positive prædiktive værdier for alle de undersøgte prævalenser (0,05-10%) på >99% ved to positive antigenests (beregnet med sensitivitet 50%, specificitet 99,8%), hvis falsk positive svar ikke er korrelerede for tests mellem forskellige producenter.

Vores forslag er vist skematisk i figur 1 herunder.



Figur 1. Skematisk visning af den foreslåede strategi. Antages en prævalens på 0,2% i testpopulationen, findes samlet 300 positive ud af 100.000 testede med den foreslåede strategi, givet en antigen test med en sensitivitet på 50% og en specificitet på 99,8%. Halvdelen kan begynde smittesporing omgående (Ag+,Ag+), mens resten (Ag+,Ag-) må vente til pcr testresultatet foreligger.

I [dette regneark](#) vises de underliggende beregninger for, hvordan sensitivitet og specificitet af antigen tests kan benyttes sammen med antallet af tests og prævalens i testpopulationen til at bestemme, hvor mange der smitteopspores og isoleres inden PCR og smitteopspores med forsinkelse (efter PCR).

Et interaktivt flowchart

Vi har på baggrund af disse beregninger lavet [et interaktivt flowchart der er tilgængelig på dette link](#). Ved at trække i de sliders, der vises under figuren, kan man ændre på følgende parametre: prævalensen i den screenede population, antallet af tests, samt sensitivitet og specificitet af de to brugte antigen tests (disse parametre antages at være ens for de to tests).

Vi antager, at begge de benyttede antigen tests har den samme sensitivitet og specificitet, og at udfaldet af de to tests er uafhængige. PCR benyttes som guld-standard, og det antages derfor at PCR-testen har en sensitivitet og specificitet på 100%.

For antigen tests med en sensitivitet på 50% og en specificitet på 99,5% vil en person som tester positiv i en første antigen test, men negativ i en opfølgende antigen test have 30-50 gange højere sandsynlighed for at være smittet end andre i den testede befolkning. Ved en specificitet på 99,9% er denne sandsynlighed ~240 gange højere. Det er derfor vigtigt, at personer med Ag+ Ag- testresultater går i isolation indtil resultatet fra en confirmerende PCR-test er tilgængeligt.

Tabel 2. Uddrag fra beregningerne. Vi varierer COVID-19 prævalensen og specificiteten og demonstrerer i otte scenarier de test-resultater som forventes i vores strategi. Sensitiviteten er sat til 50% i alle scenarier.

100000 antigen tests	Prævalens af COVID-19 i den screenede population	Antal positive efter 1. Antigen-test (Ag+)	Antal positive efter 2. Antigen test (smitteopsporing kan startes med det samme) (Ag+ Ag+)	Antal personer som skal testes med PCR Isoleres indtil svar (Ag+ Ag-)	Antal personer for hvem smitteopsporing må vente 24 timer (Ag+ Ag- PCR+)	Totalt antal personer til smitteopsporing
Specificitet = 99,5% (fra det danske studie)						
Scenario 1	0,1%	550	28	522	25	53
Scenario 2	0,2%	599	53	547	50	103
Scenario 3	0,5%	748	128	620	125	253
Scenario 4	1%	995	252	743	250	502
Specificitet = 99,8% (minimum fra danske observerede data fra 17-24 marts)						
Scenario 5	0,1%	249	25	224	25	50
Scenario 6	0,2%	299	50	249	50	100
Scenario 7	0,5%	449	125	324	125	250
Scenario 8	1%	698	250	448	250	500

Ved den nuværende prævalens er gevinsten ved dobbelt antigen test, at Styrelsen for Patientsikkerhed helt kan slippe for at aflyse falsk positive smitteopsporinger (andel falsk positive er under 1% ved to positive antigen tests), hvorved tilliden bevares til opsporingssystemet. På den måde reduceres behovet for smitteopsporing af svar fra antigen tests til cirka halvdelen ved den nuværende situation, hvor halvdelen af de positive antigen tests er falsk positive.

Et alternativ til vores forslag om dobbelt antigen testning er at ændre på den nuværende strategi, således at man venter med opsporing af kontakter, indtil et svar foreligger fra PCR-testning 24 timer senere. Vi har [tidligere argumenteret for](#), at netop hastigheden, hvormed smittede bliver isoleret, er altafgørende for at begrænse smittedage. Vi vurderer, at en betydelig andel af alle smittedage i smitekæderne vil ske tidligt i forløbet, hvorfor 24 timers forsinkelse bør undgås så vidt muligt. Derfor mener vi, at vores foreslåede strategi er at foretrække fremfor dette alternativ.

Konklusion

Vi foreslår at indføre en ekstra antigen test i strategien, så personer, som tester positiv ved en antigen test, med det samme tilbydes en opfølgende antigen test af en anden type. Dette vil fungere bedst, hvis alle antigen-testede forbliver i nærheden af teststedet, indtil svaret foreligger, sådan at de er klar til en opfølgende test om nødvendigt.

For de dobbelt antigen-positive, er der ingen grund til at videreteste med PCR med mindre formålet er at indsamle materiale til genetisk analyse af virus. For denne gruppe, som udgør mindst halvdelen af de enkeltpositive, kan man med det samme iværksætte smitteopsporing med vished om (>99% sandsynlighed), at de er smittede.

For dem som tester negativ i den opfølgende antigen test (Ag+,Ag-), vil det kræve gentestning med en PCR-test at få et endeligt svar. Det skal bemærkes, at denne gruppe har en langt højere sandsynlighed for at teste PCR-positiv end den almindelige befolkning, så denne gruppe bør gå i isolation indtil deres smittestatus er endeligt afgjort - i lighed med anbefalingen for nære kontakter. Da der er relativt få af disse hver dag, vil det give mening at prioritere denne gruppe med en omgående tid til PCR-testning - eventuelt foretages podningen på stedet. Først når PCR-svaret foreligger, kan smitteopsporingen begynde for alvor.

Rent praktisk er det et meget lille indgreb at indføre en opfølgende antigen test. Fordelen med hurtigt svar fra antigen test beholdes, samtidig med at smitteopsporing med sikker viden om, at personen er smittet kan begynde omgående for en betydelig del af de antigen-testede. Prisen for programmet er også ubetydelig; et testcenter skal have et meget lille lager af en anden antigen test til rådighed. Man kan også overveje at lade en anden person udføre testen anden gang for at opnå fuldstændig uafhængighed af testningen. Det vil sige, at det er en meget lille forøget omkostning med et stort positivt udbytte.

Med hensyn til kommunikation af denne strategi, er det vigtigt at befolkningen har tillid til antigen-testene og forstår at, man helt sikkert er smittet (>99% sandsynlighed), hvis man tester positiv i to antigen test.

På den anden side skal kommunikationsindsatsen fortsat forklare, at den lavere sensitivitet af antigen testene betyder, at der er en risiko for falsk negativt resultat. Problemet med lav sensitivitet betyder, at omkring 0,1% (ca 50% af positivitetsprocenten), af dem som tester negativ i første test egentlig er smittede (under nuværende forhold). Som epidemiologisk kontrol af COVID-19 fungerer strategien stadig, fordi man finder en del af de smittede, og fordi mange vil blive gentestet cirka 3 dage senere. Desuden [må det forventes](#), at de mest smitsomme individer identificeres med større sensitivitet end 50%.